

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

1968

THÈSE

N°

282

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie Alix HAUTIER-MUSSY

Née le 30 Octobre 1941 à AIX-LES-BAINS

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 25 Avril 1968

ANEMIE HEMOLYTIQUE ET CANCER

(A propos de 6 observations)

Président : Monsieur G. BILSKI-PASQUIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1969

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marie Alix HAUTIER-MUSSY

Née le 30 octobre 1941 à Aix-les-Bains

Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

25 avril 1968

-:-

ANEMIE HEMOLYTIQUE ET CANCER

(A propos de 6 observations)

-:-

Président : Monsieur G. BILSKI-PASQUIER

Professeur

-:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1969



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E),
 BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E),
 CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), DEBRE (R),
 FEY (B), GALLIARD (H), GAUDART d'ALLAINES (F.de),
 GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J),
 LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MARCHAL (G), MATHIEU (P),
 MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR
 VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R),
 QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A),
 TANON (L), VERNE (J).

DOYEN Georges BROUET

1er assesseur Daniel BARGETON

2e assesseur Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	{ DELMAS (A)
	{ HUARD (P)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P)
	{ JAYLE (M.F)
Biochimie médicale	{ POLONOVSKI (J)
	{ DESGREZ (P)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
	{ BUGNARD (L)
Biophysique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
	{ TUCHMANN-
Histologie et Embryologie	{ DUPLESSIS (H)
	{ COUJARD (R)

	MM.
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	N...
	{ LAURENCE (G)
Pathologie chirurgicale	{ KUSS (R)
	{ VERNE (J.M)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
	{ LAROCHE (Cl)
Pathologie médicale	{ BRICAIRE (H)
	{ PEQUIGNOT (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P)
Pharmacologie	{ BOISSIER (JR)
	{ LECHAT (P)
Physiologie	{ BARGETON (D)
	{ PARROT (J)
Physiologie et pathologie obsté- triques	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie	CABROL (Ch)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch)
Bactériologie	BARBIER (P)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J)
Physiologie	{ DEJOURS (P)
	{ SCHERRER (J)

	MM.
Physique médicale	{ KELLERSHOHN (L)
	{ GOUGEROT (L)
	{ ROUCAYROL (J.Cl)
	{ TUBIANA (M)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- { Beaujon	LORTAT-JACOB (JL)
- { -	BAUMANN (J)
- { Cochin	LEGER (L)
Cliniques chirurgicales { Hôtel-Dieu	PATEL (J)
- { St-Antoine	GOSSET (J)
- { Salpêtrière	SICARD (A)
- { Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AU-
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	BIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	PADOVANI (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	CAUCHOIX (J)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	DUBOST (Ch.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DUPERRAT (F)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	LAMY (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	HUGUIER (J)
	DEGOS (R)

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE(P)
	{ Bicêtre DEPARIS (M)
	{ Broussais MILLIEZ (P)
	{ Cochin N...
Cliniques médicales	{ Hôtel-Dieu BARIETY (M)
	{ Pitié DREYFUS (G)
	{ Saint-Antoine CONTE (M)
	{ Saint-Antoine KOURILSKY(R)
	{ Saint-Antoine BOUDIN (G)
Clinique d'hydrologie et de cli- matologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
Clinique médicale infantile et pé- diatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN- BESANÇON(L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER(J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN(R)
Cliniques obsté- tricales	{ Baudelocque LACOMME (M)
	{ Saint-Antoine MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécolo- gique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
- - - (Cochin)	BREGEAT (P)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI(P)
Clinique de pédiatrie et de puéri- culture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)

MM.

Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BROUET (G)
Clinique de neuro-psychiatrie in- fantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgi- cale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique (F.Widal)	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique et ortho- pédique (R.Poincaré)	JUDET (R)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
- (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
Séméiologie médicale (A.Chantin)	DOMART (A)
- (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y)
- (Pitié)	RAMBERT (P)
- (Rothschild)	WOLFROMM (R)
Séméiologie et clinique chirurgi- cales (Broussais)	POILLEUX (F)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	{ ANDRE (R)
	{ BOUSSER (J)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	EASTIN (R)
	{ AZERAD (E)
	{ BOUR (H)
	{ CAROLI (J)
	{ DREYFUS (B)
	{ GROSSIORD (A)
Médecine	{ LAMBLING (A)
	{ LAUNAY (Cl)
	{ PAYET (M)
	{ FERRAULT (M)
	{ SIGUIER (F)
	{ WORMS (R)
Néphrologie	RICHEL (G)

MM.

Neuro-chirurgie	Le BEAU (J)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pédiatrie	{ POLONOVSKI(Cl)
	{ ROYER (P)
Pneumo-Phtisiologie	{ KREIS (B)
	{ MEYER (A)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
	{ CARTIER (P)
Biochimie médicale	{ GONNARD (P)
	{ NORDMANN (J)
Biologie médicale	HARTMANN (L)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	BILSKI-
	PASQUIER(G)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
Physique médicale	{ COURSAGET(J)
	{ GREMY (F)
Physiologie	GIRARD (Fr)
Stomatologie	CHAPUT(Mme A)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY(P)
	Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)
	Pr.s.ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	M. SALLIER (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	} M. le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P) LAURENT (H), LE NOIR (G)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F), Mlles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D), Dr. SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

-:-

A MON PERE

A MON BEAU-PERE

qui ont tant espéré cette thèse.

A MON MARI

A Monsieur le Professeur BILSKI-PASQUIER

en le remerciant de nous avoir
fait l'honneur de présider cette
thèse.

A Monsieur le Professeur BOUSSER

qui a inspiré le sujet de cette
thèse et dont l'enseignement a
toujours été précieux.

A Monsieur le Docteur BERNADOU

Sans qui cette thèse n'aurait
pas vu le jour.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Messieurs les Professeurs BOUR

JULIEN-MARIE

MORIN

ANEMIE HEMOLYTIQUE ET CANCER

(A propos de 6 observations)

-:-

INTRODUCTION

-:-

Les cancers s'accompagnent volontiers d'une anémie. Celle-ci peut relever de mécanismes très variés, tels que : des hémorragies, une aplasie par infiltration médullaire spécifique, des carences vitaminiques ou protéidiques. Certains mécanismes se retrouvent presque constamment associés, tels que des troubles du métabolisme du fer et une hémolyse.

Cette hémolyse est pratiquement toujours infra-clinique ainsi que l'ont montré les travaux de HYMAN (14) ; cependant, exceptionnellement, on peut voir une véritable anémie hémolytique, dominant le tableau clinique. De nombreuses observations en ont été publiées ces dernières années (11 - 24 - 28 - 30 - 31). Outre les signes d'hémolyse on observe habituellement des déformations globulaires et une thrombopénie. De tels syndromes se voient surtout dans des cancers avec métastases multiples, notamment osseuses (15) et le cancer primitif est fréquemment mais non constamment un cancer gastrique (9 - 11 - 17 - 19 - 21 - 10 - 4). Il s'agit en général d'anémies hémolytiques sans auto-anticorps sauf dans l'obs. de PARAF et DAUSSET (25). Certaines séries importantes d'anémies hémolytiques à auto-anticorps récemment publiées (13 - 23) ne comportent pas dans leur étiologie de cancers épithéliaux.

Les 6 observations que nous allons analyser concernent des anémies hémolytiques dont les signes dominant le tableau clinique, survenant au cours de cancers variés et comportant une ou plusieurs des caractéristiques que nous venons d'indiquer.

La fréquence de ces hémolyses cliniquement évidentes d'origine cancéreuse ne nous paraît pas négligeable, puisque ces 6 malades ont été isolés d'une série de 75 anémies hémolytiques avec ou sans auto-anticorps, ce qui établit la fréquence d'une telle étiologie à 8 p.cent.

Nous envisagerons successivement :

- le résumé des observations
- leurs commentaires
- une discussion concernant le diagnostic
et le mécanisme de l'hémolyse.

RESUME DES OBSERVATIONS

-:-

OBSERVATION 1 -

GAU... Thérèse - femme de 53 ans - est hospitalisée le 16.1.67 à l'hôpital Laënnec pour altération de l'état général, dyspnée, pâleur et vertiges.

- La numération formule sanguine faite à l'entrée montre :

- une anémie à 2 millions par mm³
- 5000 leucocytes par mm³ dont 67 p.cent de polynucléaires neutrophiles et 3 p.cent de myélocytes
- 2300 hématies nucléées par mm³
- une thrombopénie à 60 000 par mm³.

Les déformations globulaires sont modérées et se limitent à une discrète anisocytose.

- La bilirubinémie est à 54 mg/l (bilirubine libre = 40 mg/l).

La malade est ictérique et oligo-anurique; l'azotémie progressivement croissante rend nécessaire son transfert dans le service du Professeur DEROT où la présence d'une concentration uréique urinaire importante permet d'évoquer une insuffisance rénale fonctionnelle.

Malgré transfusions et corticothérapie l'anémie s'aggrave, et Madame GAU ... entre dans le service le 1.2.67.

Dans ses antécédents il faut retenir un carcinome du sein bilatéral pour lequel a été faite une opération de Halsteadt en 1963 puis 1964, suivie de radiothérapie.

A l'examen clinique on trouve un ictère franc, pas d'hépatosplénomégalie ni d'adénopathie. On note en outre des douleurs osseuses à la pression, des pétéchies abdominales en nombre limité, des troubles psychiques à type de confusion mentale.

Examens biologiques

Une numération formule sanguine faite le 24.1.67 montre :

2 millions de globules rouges/mm³

15 400 globules blancs

la ponction sternale est blanche

les phosphatases alcalines sériques sont augmentées = 10 UB

- sur 3 recherches d'auto-anticorps, une seule fois est noté un test de Coombs direct et indirect positif ; une autre fois on constate la présence d'agglutinine irrégulière anti-Lewis.

- L'existence de métastases cérébrales est affirmée par un électro-encéphalogramme qui révèle un foyer temporo-pariétal gauche.

- Les radios de la colonne vertébrale montrent une densification des 10e, 11e et 12e vertèbres dorsales, preuve de métastases osseuses.

- L'évolution est très rapidement fatale,

malgré les transfusions abondantes et le cortancyl à 100 mg/jour. L'hémolyse persiste, les troubles psychiques s'accroissent, des crises comitiales apparaissent et un coma s'installe suivi du décès deux jours plus tard.

- A l'autopsie - Foie de 1,800 kg, sans métastase visible - rate normale - poumons envahis de métastases en taches de bougie - oedème cérébral important.

EN RESUME

Femme de 53 ans - Hémolyse d'apparition brutale, avec test de Coombs positif. Evolution fatale en 3 mois. Métastases osseuses et cérébrales. Cancer du sein découvert et traité 3 ans auparavant.

°°

OBSERVATION 2 -

SAY ... Rufina - femme de 26 ans est hospitalisée le 6.2.64 au centre hospitalier de Montfermeil pour :

- asthénie
- état subfébrile
- douleurs diffuses

depuis 3 mois.

- Apparition lors de cette hospitalisation d'un important purpura pétéchiol et occhymotique.

Une numération formule sanguine faite le 10.2.64 montrait :

1.200.000 globules rouges/mm³
et 10.000 plaquettes/mm³

Après quelques transfusions, le chiffre
des globules rouges remonte à 3.900.000/mm³,
mais le problème de l'étiologie de cette ané-
mie doit continuer à malade dans le service
de M. P. G.

Dans ses antécédents

On ne trouve rien de particulier, aucun si-
gne constant de soupçonner l'existence d'un
cancer.

L'examen clinique

- Patient extrêmement anémique à un caractère
cachectico-musculaire
- Petite silhouette de petite taille
- Musculature bien développée, de surface ferme,
tendue
- On retrouve les signes morphologiques :
anémie, splénomégalie, leucémie à tout le
moins.

La numération formule sanguine à l'entrée
montre :

- 1.200.000 globules rouges/mm³
avec 4 p.cent de réticulocytes
- 2.400 globules blancs
et 4 p.cent polymorphonucléaires
10 p.cent lymphocytes
9 p.cent monocytes
0 p.cent myélocytes
1 p.cent érythroblaste
- 10.000 plaquettes
- Les déformations globulaires sont modérées.

Il existe un faible pourcentage d'hématies
triangulaires, en chapeau de gendarme.

La moelle, tant à la ponction sternale qu'après biopsie médullaire, est pauvre, avec 77 érythroblastes pour 100 cellules blanches; aucune dystrophie cellulaire, aucune cellule maligne extra-hématopoïétique.

Les tests de Coombs effectués à 3 reprises ont toujours été négatifs, de même que les recherches d'anticorps anti-leucocytes et anti-plaquettes.

La biliburine libre est à 32 mg/l.

Les phosphatases alcalines sériques sont trouvées élevées à 2 reprises : 24 et 38 U.B.

Un test de Ham et Dacie est négatif.

La résistance globulaire est normale.

Les radios osseuses montrent :

- des larges lacunes au niveau du crâne
- un aspect pseudo-pagétoïde des cols fémoraux, des cotyles, des branches ischio-pubiennes.

L'évolution est dramatique malgré la corticothérapie et les transfusions largement prescrites. L'hémolyse s'accroît rapidement:

1.000.000 de G.R. la veille du décès

5.000 G.B./mm³ avec 22 p.cent de myélocytes
et 19 p.cent érythroblastes

apparition d'une hémoglobinurie
augmentation rapide du volume du foie.

Madame SAY ... meurt dans un tableau de collapsus irréversible, le 3 mars 1964, 13 jours après son entrée dans le service.

A l'autopsie, on découvre :

- un purpura diffus surtout le mésentère
- un petit épanchement péritonéal sanglant

- une véritable gangue néoplasique englobant tout l'axe vasculaire prévertébral et le pédicule hépatique, s'étendant au pancréas, au cadre duodénal et à la surrénale droite.

- La surrénale gauche est occupée par un volumineux hématome.

- Il existe de nombreuses métastases hépatiques et une métastase ovarienne.

L'histologie

montre qu'il s'agit d'un adéno-carcinome qui peut être pancréatique ou ovarien avec dépôts d'hémosidérine. Il existe au niveau de la moelle une ostéoporose considérable ; elle est partiellement fibreuse et nécrotique, enfin elle est envahie par des îlots épithéliomateux.

Pas d'anomalies vasculaires visibles sur les différents prélèvements.

EN RESUME

Hémolyse et syndrome hémorragique progressant vers la mort en 4 mois, chez une femme de 26 ans sans antécédent pathologique notable, n'ayant présenté aucun signe permettant d'évoquer le foyer initial du cancer en évolution : test de Coombs négatif.

Métastases osseuses mises en évidence du vivant de la malade sur les radiographies. Ce diagnostic est confirmé par l'autopsie qui montre d'autres métastases notamment hépatiques et ovariennes mais ne découvre pas le cancer primitif.

OBSERVATION 3 -

BLI... Georges, homme de 71 ans, entré dans le Service le 17 juillet 1961 adressé par son médecin pour :

anémie inexpliquée

Le début de la maladie se situe 5 mois auparavant, marqué par un épisode grippal suivi d'une altération de l'état général avec amaigrissement, anorexie, puis apparition d'un subictère, troubles qui iront en s'accroissant.

- Les examens faits en ville montraient :

- . 2.600.000 G.R./mm³
- . 12.000 G.B./mm³
- . Une bilirubinémie libre à 45 mg/l
- . Une vitesse de sédimentation très accélérée (140 mm à la 1^{ère} heure).

L'examen clinique à l'entrée retient :

- l'ictère généralisé modéré
- l'absence d'hépatosplénomégalie
- quelques très petits ganglions axillaires, durs.

Le reste de l'examen est strictement normal.

Les examens complémentaires confirment l'aggravation de l'anémie.

La numération formule sanguine montre :

- . 1.640.000 G.R./mm³ avec 48 p.cent de réticulocytes
- . 12.600 G.B./mm³ comprenant :
 - 77 p.cent de polynucléaires
 - 7 p.cent de lymphocytes
 - 6 p.cent de monocytes
- . 508.000 plaquettes/mm³

La moelle est très riche.

Les érythroblastes sont nombreux 128 pour 100 éléments blancs.

Il n'existe pas de cellules anormales ou suspectes.

La bilirubinémie libre reste à 50 mg/l.

L'urobiline est retrouvée en quantité importante dans les urines.

L'étude immuno-hématologique montre :

- . un test de Coombs direct positif au 1/640.
- . une agglutination à 37° des hématies du malade traitées par un enzyme, positive.
- . La présence d'agglutinines froides au 1/8.
- . Pas d'anticorps anti-leucocytes ni anti-plaquettes.
- . La résistance globulaire est légèrement diminuée
- . Les radiographies osseuses sont normales
- . Enfin, il existe une splénomégalie visible radiologiquement.

L'évolution de cette anémie se fait vers l'aggravation pendant un mois, elle est insensible à la thérapeutique (transfusions et cortancyl) les G.R restent autour de 2.000.000/mm³, le subictère persiste, puis se dessine une amélioration, tant clinique qu'hématologique, suivie de rechute aussitôt après une tentative d'arrêt du traitement.

Monsieur BLI... est alors envoyé dans le Service du Professeur FAUVERT pour étude de la survie de ses hématies au chrome radioactif mais son état s'aggrave brusquement et le décès survient le 28 septembre dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë.

A l'autopsie

On est surpris de découvrir une énorme sup-

puration broncho-pulmonaire ayant diffusé à la paroi thoracique, aux muscles dorsaux, et au médiastin. Le foie est normal, la rate à peine hypertrophiée, on ne trouve pas de métastases à l'examen macroscopique.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un épithélioma épidermoïde différencié bronchique, associé à une broncho-pneumonie terminale par aspergillose.

Il existe de nombreuses métastases ganglionnaires locales. La moelle est très riche mais on ne retrouve pas de métastase dans les fragments osseux prélevés.

EN RESUME

Tableau d'une anémie hémolytique, avec test de Coombs positif chez un homme de 71 ans, associée à une atteinte de l'état général s'aggravant rapidement et se terminant par la mort après 7 mois d'évolution. Le cancer broncho-pulmonaire méconnu n'a été découvert qu'à l'autopsie. Pas de métastase osseuse.

° ° °

OBSERVATION 4 -

RITZ ... Jean - homme de 30 ans est hospitalisé à Château-Thierry le 18 janvier 1962 pour :

- polyalgies
- effondrement de l'état général
- dyspnée

ayant débuté brusquement 15 jours auparavant.

Le 20 janvier, une première numération formule sanguine est normale, en particulier chiffre des G.R. à 5.100.000/mm³, il n'est pas

noté de dystrophies globulaires. Bientôt apparaît un ictère franc generalise accompagné de fièvre, et 3 jours après cet ictère une déglobulisation rapide :

3 200 000 G.R./mm³ puis 2 500 000 G.R./mm³
2 jours plus tard avec forte anisocytose, déformations globulaires en triangle et en chapeau de gendarme.

Les leucocytes sont élevés : 23 000/mm³
mais il s'agit en fait du chiffre des éléments nucléés comprenant les leucocytes :

87 % de polynucléaires

7 % de lymphocytes

3 % de myélocytes

et 65 % d'érythroblastes pour 100 globules blancs.

Transfusions et corticothérapie étant inefficaces, Monsieur RITZ... est transféré dans le service le 5.2.62.

Dès l'entree, on est frappé par la pâleur, le teint jaune paille, l'asthenie profonde.

On reveille des douleurs violentes à la pression du sternum, des côtes et des epineuses vertébrales.

Il n'existe pas d'hépatosplénomégalie mais des adénopathies sous claviculaires et axillaires.

Les examens complementaires confirment l'existence d'une hémolyse grave non compensée par les transfusions :

La numération formule sanguine :

- .2 600 000 G.R./mm³ avec 4,5 % de réticulocytes
- . 5.000 G.B./mm³ comprenant

66 % polynucléaires

24 % lymphocytes

2 % monocytes

4 % myélocytes

4 % myéloblastes

34 érythroblastes pour 100 globules blancs

42 000 plaquettes/mm³.

- Le myélogramme est très riche dans la série granuleuse qui présente quelques dystrophies, très riche aussi en érythroblastes (222 pour 100 leucocytes) dont certains mégalo-blastoïdes.

pas de megacaryocytes

Présence de placards de cellules cancéreuses dont l'aspect morphologique ne permet pas de connaître l'origine.

La bilirubinémie est de 21 mg^o/100 (faite uniquement de bilirubine libre).

Les recherches d'anticorps sont négatives à 3 examens, successifs :

- tests de Coombs
- agglutinines irrégulières
- anticorps anti-leucocytes et anti-plaquettes

La biopsie d'un ganglion cervical affirme l'existence de métastases probablement secondaires à un noevo-carcinome.

Les radiographies osseuses révèlent la présence de lacunes au niveau des branches ischio-pubiennes ainsi que 3 ou 4 geodes au niveau du crâne.

L'évolution

se fait vers l'aggravation de l'hémolyse

sans aucun effet des transfusions :

Les globules rouges restent aux environs de 1 000 000 ; 1 500 000/mm³ avec 20 % de réticulocytes et des déformations globulaires qui vont en s'accroissant

Le chiffre des leucocytes est autour de 3 000 avec des formes jeunes, métamyélocytes 5%
myélocytes 6 %
myéloblastes 2 %

Les erythroblastes sont très nombreux 130, 140 pour 100 leucocytes.

Les plaquettes restent basses 15 000/mm³

Le malade sort le 1.3.62 et meurt chez lui 6 jours plus tard.

EN RESUME

Un homme de 31 ans, jusque là en très bonne santé apparente, présente après une très courte période de douleurs osseuses, une anémie hémolytique avec test de Coombs négatif, s'accompagnant d'une grave altération de l'état général. Les explorations permettent d'affirmer l'existence d'un cancer, probablement un néo-carcinome, sur la découverte de métastases ganglionnaires et osseuses mais le foyer primitif est impossible à déceler. Evolution fatale en 2 mois.

o
o o

OBSERVATION 5 -

CHAM... Michel - homme de 18 ans - entre le 14.5.63 dans le service souffrant de douleurs lombaires.

lipothymies
fébricule à 38°
depuis plus d'un mois.

. Une numération formule sanguine faite en ville le 3.5.63 montrait :

2 750 000 G.R./mm³
5 000 G.B./mm³ avec 40% de polynucléaires
. 55 % de lymphocytes
. 5 % de monocytes

. La vitesse de sédimentation était accélérée (50 mm à la 1ère heure).

. Aucun antécédent particulier.

A l'examen clinique : rien d'autre que :

- paleur, léger subictère
- absence d'hépatosplénomégalie
- quelques petits ganglions axillaires et cervicaux.

Les examens complémentaires affirment l'existence d'une hémolyse importante.

Numération formule sanguine :

2 770 000 G.R./mm³ avec 2,9 % reticulocytes
des déformations globulaires sont notées mais elles sont discrètes.

6 200 G.B./mm³ avec 74 % polynucléaires
20 % lymphocytes
6 % monocytes

pas de formes jeunes.

57 000 plaquettes/mm³

- moelle riche, cette richesse portant sur les érythroblastes = 63,5 pour 100/leucocytes, certains sont mégaloblastoïdes.
- la bilirubinémie libre est de 13 mg/l

- un test de Coombs (direct et indirect) est négatif.

L'évolution est très rapide. L'hémolyse s'intensifie, il apparaît bientôt une hémoglobinurie importante, l'ictère s'accroît, les examens complémentaires sont parallèles au tableau clinique.

Le 24 mai 1963 = la numération formule sanguine montre 1 300 000 G.R./mm³ dont les déformations sont alors bien plus importantes, 14,8 % de réticulocytes.

4000 G.B./mm³ dont 2 % de myélocytes, 5 érythroblastes pour 100 G.B.

33 800 plaquettes/mm³

La bilirubinémie libre est de 50 mg/l. Le traitement comprenant essentiellement des transfusions (4 litres en 15 jours), sont inefficaces. Un collapsus s'installe et le malade meurt dans un tableau d'oedème aigu du poumon, 16 jours après son entrée à l'hôpital.

L'autopsie montre peu de chose :

- un gros foie d'aspect normal à la coupe
- une masse para-aortique triangulaire dont

l'examen histologique permet d'affirmer qu'il s'agit d'un ganglion envahi de cellules néoplasiques à cytoplasme abondant, P.A.S. positif, qui repousse le noyau à la périphérie, réalisant l'aspect en bague à châton. Le même envahissement est retrouvé au niveau des ganglions médiastinaux et mésentériques.

La moelle osseuse comporte un envahissement par ces mêmes cellules et on retrouve des pigments ferriques au niveau des boyaux tumoraux.

La rate est de type "hémolytique" avec hyperplasie de la pulpe rouge.

Pas de modification vasculaire ni au sein de la tumeur, ni dans les tissus sains.

Enfin le cancer primitif n'est pas retrouvé.

EN RESUME

Le tableau clinique et biologique est celui d'une hémolyse à début brutal, d'allure sur-aiguë, chez un jeune homme de 18 ans, sans antécédents pathologiques. Test de Coombs négatif. Aucun signe clinique ni radiologique n'a permis d'évoquer un cancer, et seule l'autopsie affirmera son existence sur la découverte de métastases médullaires et ganglionnaires, sans que le foyer néoplasique primitif soit retrouvé.

o
o o

OBSERVATION 6 -

MEF... Louis, homme de 56 ans, est adressé dans le service le 16.5.60 pour une anémie, découverte par son médecin ; le malade se plaignant depuis janvier 1960

d'épistaxis à répétition

d'altération de l'état général : asthénie importante, amaigrissement de dyspnée.

Une numération formule sanguine faite en avril 1960 montrait :

2 240 000 G.R./mm³ ces globules rouges sont anormaux présentant une anisocytose intense avec poïkilocytose ; il existe de grandes hématies très polychromatophiles.

2 400 G.B./mm³ dont 33 % de polynucléaires
45 % de lymphocytes
9 % de monocytes
10 % de myélocytes
2,5 % de cellules jeunes
indifférenciées
pour 100 leucocytes comptées 47 érythroblas-
tes.

- Une ponction sternale faite le 6 mai ré-
vélait une moelle richement érythroblastique
avec 43 érythroblastes pour 100 leucocytes,
la majorité étant des érythroblastes basophi-
les.

On ne trouve pas de cellule étrangère.

- Devant l'insuffisance de la thérapeutique
(vitaminothérapie) le médecin adresse Monsieur
MEF... dans le service le 16.5.60.

Seul antécédent du malade à retenir :
une tuberculose pulmonaire en 1953.

L'examen clinique à l'entrée note :

- . une pâleur modérée
- . un subictère conjonctival
- . l'aspect fatigué et amaigri du malade
- . une hépato splénomégalie indiscutable
- . pas d'adenopathie.

La numération formule sanguine à l'entrée
montre :

- . 1890 000 G.R./mm³ avec toujours anisocytose
polychromatophilie, 13,8 % de reticulocytes.
- . 8 800 éléments nucléés dont 4 800 G.B.
comprenant : 44 % de polynucléaires
20 % de lymphocytes
12 % de monocytes
8 % de métamyélocytes
14 % de myélocytes

1 % de myéloblastes
85 érythroblastes pour 100 leucocytes.
79 000 plaquettes.

- La bilirubinémie libre est de 23 mg/l
- la résistance globulaire est légèrement diminuée
- une biopsie médullaire trouve une moelle pauvre et surtout des cellules anormales groupées en placards, de toute évidence métastatiques. La morphologie de ces cellules évoque une néoformation prostatique ou un cancer pulmonaire à petites cellules.
- la vitesse de sédimentation est très accélérée (100 mm à la 1ère heure)
- les phosphatases alcalines et acides sériques sont normales
- une ponction biopsie du foie ne retrouve pas de métastases.
- la recherche d'auto-anticorps aussi bien antiérythrocytaires qu'antileucocytaires et plaquettaires s'est révélée 2 fois négative.
- les radios osseuses montrent un aspect pagétoïde du bassin et des dernières vertèbres lombaires ; quelques geodes de petite taille sont à noter au niveau des branches ischio-pubiennes.
- enfin les radiographies et tomographies pulmonaires découvrent des opacités micro-nodulaires dans le champ pulmonaire gauche et une opacité diffuse de la région sous-claviculaire droite qui évoquent une reprise évolutive de la tuberculose.
- Le traitement comporte :
- transfusions,
- corticothérapie
- traitement antituberculeux

L'anémie et la thrombopénie semblent se réparer 3 240 000 G.R./mm³

12 200 G.B./mm³ dont

62 % de polynucléaires

24 % de lymphocytes

6 % de myélocytes

6 % d'érythroblastes

170 000 plaquettes /mm³

et les images pulmonaires paraissent regresser très lentement, mais le malade, qui reste cependant très fatigué, est perdu de vue à la consultation.

EN RESUME.

Chez un homme de 56 ans, apparition brusque d'une anémie hémolytique grave - Test de Coombs négatif - Découverte de métastases osseuses d'un cancer dont il est impossible de retrouver le foyer initial.

L'évolution n'est suivie que pendant 2 mois, le malade échappant ensuite à la surveillance de son hémopathie.

COMMENTAIRES DES OBSERVATIONS (1)

(TABLEAUX).

(1) Deux de ces observations ont déjà fait
l'objet d'une publication (référence 1)

	Obs. 1 CAU... Thérèse	Obs. 2 SAY... Rufina	Obs. 3 BLI... Georges	Obs. 4 RITZ... Jean	Obs. 5 CHAM... Michel	Obs. 6 MEF... Louis
Age	53 Ans	27 ans	71 ans	30 ans	18 ans	56 ans
SIGNES CLINI- QUES	Ictère	+	++	+++	++	+
	Hépatomégalie	++	+	0	0	++
	Splénomégalie	++	0	0	0	++
	signes hémorr.	++	0	+	0	+

TABLEAU N° 1 (à suivre pages 44 et 45).

Tableau I (suite)

	Obs. 1 CAU... Thérèse	Obs. 2 SAY... Rufina	Obs. 3 BLI... Georges	Obs. 4 RITZ... Jean	Obs. 5 CHAN... Michel	Obs. 6 MEF... Louis
GR en millions/ mm ³	2	1,18	1,6	1		
Déform. glob.	+	+	0	++	+	+
Réticulo- cytes		4 %	48 %	10,5 %	14,5 %	13,8 %
Erythro- myélémie	+	++	0	+++	+	+++
Moelle	Fonction blanche	pauvre erythroblas- tique	très ri- che ery- throblas- tes +++ jeunes	Très riche serie blan- che et éry- throblas- tique, pla- cards métas- tatiques	Richesse ++ érythro- blastes mégalo- blastof- des	Richesse ++ érythro- blastes ++ cellules métasta- tiques

	Obs. 1 CAU... Thérèse	Obs. 2 SAY... Rufina	Obs. 3 BLI... Georges	Obs. 4 RITZ... Jean	Obs. 5 CHAM... Michel	Obs. 6 MEF... Louis
Bil. li- bres en mg/l	40	32	45	21	50	23
Test de Coombs	+	-	+	-	-	-
Résistan- ce globu- laire		Normale	légère- ment di- minuée			légère- ment diminuée

Tableau I (fin)

Tableau 2

	Obs. 1 CAU... Thérèse	Obs. 2 SAY... Rufina	Obs. 3 BLI... Georges	Obs. 4 RITZ... Jean	Obs. 5 CHAM... Michel	Obs. 6 MEF... Louis
Durée de l'évolution	3 mois	4 mois	8 mois	2 mois	2 mois	?
Cancer	Sein Connu	cancer primitif non retrouvé Pancréas ? Ovaire ?	Epithélioma bronchique	Noeво-carcinome ? foyer primitif non retrouvé	Cancer primitif	Cancer primitif non retrouvé Prostate?
Métastases connues avant le décès	- os - cerveau	- Os		Ganglionnaires osseuses		Metastases osseuses
Autopsie	Métastases pulmonaires, osseuses, cérébrales	Métastases osseuses hépatiques, ovariennes, cancer primitif non retrouvé	Métastases ganglionnaires, locales, cancer bronchique découvert		Métastases médullaires et ganglionnaires foyer primitif non	

1. AGE ET SEXE.

Ces 6 observations concernent :

- 2 femmes
- 4 hommes

Les âges varient de 18 à 71 ans, avec cependant 3 malades ayant moins de 30 ans.

- Observation 1 : femme de 53 ans,
- Observation 2 : femme de 27 ans
- Observation 3 : homme de 71 ans
- Observation 4 : homme de 30 ans
- Observation 5 : homme de 18 ans
- Observation 6 : homme de 56 ans

2. ANTECEDENTS.

La tumeur maligne est toujours ignorée lorsque survient l'hémolyse sauf dans l'observation 1 où il s'agit d'un cancer du sein découvert et traité 3 ans auparavant.

3. SIGNES CLINIQUES

- a) L'ictère est un signe constant de l'hémolyse chez nos malades, il s'atténue en général lorsque la deglobulisation devient très importante. Il apparaît dans un cas (obs. 3) avant tout signe clinique et hématologique d'anémie.
- b) Il existe une splénomégalie cliniquement perceptible chez seulement 2 sujets (Obs. 2 et 6). Dans ces 2 observations existent des signes radiologiques de métastases osseuses et dans l'une d'elles est décelée la présence de cellules anormales. Ces malades n'ayant eu aucune étude histologique

splénique, on ne peut savoir s'il existait ou non dans ces rates un foyer d'hématopoïèse extra-médullaire.

- c) Une hepatomegalie franche est constatée trois fois (Obs. 2, 3 et 6).
- d) Des signes hémorragiques sous forme de purpura pétechial ou ecchymotique et d'épistaxis sont notés dans 3 cas correspondant chaque fois à une thrombopénie importante.
- e) 2 malades ont souffert de douleurs osseuses (obs. 1 et 4), dans ces 2 cas ont été retrouvées des métastases osseuses.

4. SIGNES HÉMATOLOGIQUES.

- a) Les globules rouges.
 - l'anémie est intense, constamment inférieure à 2.000.000 par mm³, en cours d'évolution
 - dans 5 cas, existent des déformations globulaires, celles-ci modérées sauf chez 3 malades dont les hématies sont très altérées ; triangulaires, en chapeau de gendarme, très polychromatophiles, aboutissant en fin d'évolution à une schizocytose ; cependant ces déformations n'intéressent qu'un faible pourcentage de globules rouges.
 - L'hémolyse est affirmée par ses critères biologiques habituels.
 - . Chiffre des reticulocytes toujours élevé atteignant dans 1 cas 48 ‰
 - . hyperbilirubinémie libre dont le taux doit être comparé au chiffre de globules rouges. Elle est constamment augmentée
 - . élévation du fer sérique.
 - . apparition, dans 2 observations, d'une hémoglobinurie préterminale (obs. 1 et 5)
 - . abaissement, chez 2 sujets, de la résis-

tance globulaire aux solutions hypotoniques.

b) Les éléments nucléés.

- Le chiffre des globules blancs est normal ou bas dans 4 cas, élevé dans 2 cas. En fait, dans l'un de ceux-ci (obs. 4) il s'agit d'une augmentation apparente du chiffre des leucocytes due à la présence d'érythroblastes (65 % des éléments nucléés).

- Une érythromyélocémie est retrouvée dans 5 observations, elle est très variable, se présentant soit comme un petit pourcentage de forme peu immatures (métamyélocytes, myélocytes) soit une fois (obs. n° 4) comme une érythromyélocémie très importante (140 pour 100 observ.) avec présence de formes plus jeunes (myéloblastes). Dans 4 de ces 5 cas, des métastases osseuses ont pu être affirmées.

c) Les plaquettes.

. Une thrombopénie fait presque constamment partie du tableau hématologique dans 3 cas elle est inférieure à 50.000/mm³. Dans une observation (obs. 3) au contraire, le chiffre est élevé, 500.000 plaquettes/mm³.

d) La Moelle osseuse

Elle est d'aspect variable :

- riche dans 4 cas :

3 d'entre-eux présentent surtout un fort pourcentage d'érythroblastes et deux de ces trois moelles (obs. : 4 et 5) contiennent des éléments érythroblastiques anormaux mégaloblastoïdes.

. Dans l'observation 4, la richesse médullaire est faite à la fois d'une exubérance de la lignée granuleuse et de la lignée érythroplastique (222 érythroblastes pour

100 leucocytes), par contre il n'y a pas de megacaryocytes et l'on y trouve des placards de cellules métastatiques. Il y a parfois discordance entre le résultat de la fonction sternale et de la biopsie médullaire : dans l'Obs. 6, la ponction sternale montrait une moelle riche, sans élément anormal, et la biopsie une moelle desertique avec des cellules métastatiques.

. Dans une observation (Obs. 2) la moelle est pauvre tant à la ponction sternale qu'à la biopsie.

. Dans un seul cas la ponction sternale était blanche, il existait alors une condensation osseuse radiologique.

5. L'ETUDE IMMUNO-HEMATOLOGIQUE.

Elle a été réalisée dans tous les cas :

- Un test de Coombs direct et indirect a été fait une ou plusieurs fois chez les 6 malades. Deux fois le test de Coombs fut positif :
 - . test de Coombs direct seul (obs.1)
 - . tests de Coombs direct ou indirect (obs.1)

Mais dans cette observation deux examens ultérieurs furent négatifs et il apparut plus tard des agglutinines irrégulières secondaires à la transfusion (anti-Lewis).

- Dans aucun cas ne furent trouvés d'anticorps anti-leucocytaires ni anti-plaquettaires. Il est à souligner que de telles observations aux tests de Coombs positifs sont très rares dans la littérature.

6. RECHERCHE DE METASTASES OSSEUSES.

On a pu déceler l'existence de métastases

osseuses chez 4 malades, de leur vivant (Obs. 1, 2, 4 et 6).

Les critères de diagnostic d'envahissement médullaires furent les suivants :

- a) érythromyélocémie qui existait dans ces 4 observations.
- b) signes radiologiques osseux, à type soit de condensation soit de lacunes, soit d'aspect pagétoïde, localisé :
 - . aux vertèbres (obs. 1)
 - . à l'os iliaque (obs. 2. 4. 6).
 - . au crâne
- c) élévation des phosphatases alcalines sériques, retrouvée sur 3 dosages pratiqués chez 3 sujets.
- d) cytologie médullaire : présence de placards de cellules métastatiques dans la ponction ou la biopsie, découverte deux fois (obs. 4 et 6).

7. EVOLUTION.

- a) Elle a pu être suivie chez 5 sujets ; seul le malade de l'obs. 6 a été perdu de vue. Dans ces 5 cas, la durée d'évolution a été brève. Elle n'a pas excédé 4 mois dans les obs. 1, 2, 4 et 5 et n'atteint 8 mois que dans l'obs. 3.
L'hémolyse n'a jamais entièrement regressé malgré le traitement entrepris (transfusions associées au Cortancyl), 4 fois celui-ci s'est révélé totalement inefficace.
- b) La cause de la mort.
Elle a été très variable d'un malade à l'autre :

- métastase cérébrale responsable d'un coma par oedème cérébro-meningé (obs. 1)
- collapsus par hémorragie au niveau d'une surrénale (obs. 2).
- infection pulmonaire par aspergillose (obs. 3).
- oedème aigu du poumon (obs. 5).

8. ETIOLOGIE.

- a) Le cancer primitif n'a pu être affirmé avec certitude que 2 fois :
- . dans l'observation 1, le malade avait un cancer du sein connu et traité 3 ans avant le début de l'hémolyse.
 - . Dans l'observation 3 où l'on découvre à l'autopsie un épithélioma épidermoïde différencié bronchique.
- b) dans les 4 autres cas, le cancer primitif est ignoré et ce même à l'autopsie (obs. 2 et 5). On ne peut que formuler des hypothèses quant à sa localisation :
- carcinome ovarien ou pancréatique (obs. 2)
 - névocarcinome (obs. 4)
 - cancer de la prostate (obs. 6)
 - absence même d'hypothèse (obs. 5), les cellules métastatiques retrouvées évoquent cependant un névo-carcinome.
- c) l'autopsie pratiquée chez 4 malades a montré chez trois de ceux-ci la présence de métastases étendues :
- dans l'observation 1, métastases pulmonaires et cérébrales,
 - dans l'observation 2, métastases osseuses, hépatiques et ovariennes
 - observation 3, métastases ganglionnaires locales,
 - observation 5, métastases médullaires et

ganglionnaires.

Les principales caractéristiques de 6 observations sont donc les suivantes :

- Les malades sont fréquemment jeunes (3 cas sur 6 ont moins de 30 ans).

- Le tableau est celui d'une hémolyse grave en apparence primitive.

- Cette hémolyse a des caractères particuliers :

- . elle est massive
- . elle donne lieu parfois à une hémoglobinurie
- . sa progression est inexorable
- . elle n'est pas, ou peu, influencée par le traitement.

- D'autres aspects hématologiques sont à remarquer :

- . la thrombopénie est presque constante
- . il existe des déformations globulaires
- . l'érythronyélémie fréquente doit attirer l'attention sur l'os et faire rechercher des métastases médullaires.

- Des foyers métastatiques osseux sont en effet très fréquemment retrouvés du vivant du malade ou à l'autopsie.

- Il importe de souligner encore la difficulté d'affirmer le cancer primitif et ce même à l'autopsie.

DISCUSSION

Hémolyse d'évolution aiguë, accompagnée d'une thrombopénie, et de déformations globulaires, le diagnostic se pose avec les autres anémies hémolytiques, dites par fragmentation globulaire.

En fait, ainsi que nous l'avons vu dans nos observations, les déformations globulaires dans les hémolyses patentes d'origine cancéreuse sont surtout discrètes.

Le diagnostic étiologique est habituellement facile, car ces anémies avec fragmentation globulaire surviennent dans un contexte bien particulier. Les lères observations publiées concernaient des anémies survenant après chirurgie cardiaque (27) d'où l'hypothèse d'une origine mécanique de ces altérations. En 1962 BRAIN et collaborateur (4) ont montré que ce mécanisme pouvait se rencontrer dans d'autres circonstances et notamment dans les cancers.

Les principales causes de ce type d'hémolyse sont multiples :

- la première est la maladie de MÖSSCHOWITZ (1)
- certaines affections rénales du nourrisson et de l'enfant peuvent s'accompagner d'hémolyse avec thrombopénie, c'est le cas de la nécrose corticale des reins d'évolution mortelle (22) et de certaines glomérulonéphrites aiguës de pronostic moins grave (12).

- Les hémolyses mécaniques après chirurgie

mécaniques après chirurgie.valvulaire et pose de valve de STARR sont maintenant bien classiques (2, 7, 29).

- Des etiologies plus rares ont été décrites telles que les collagénoses, l'hypertension artérielle maligne, la cirrhose (8).

- Enfin, on retrouve fréquemment dans la littérature ainsi que nous l'avons déjà souligné, des cancers et notamment des cancers gastriques à l'origine de telles hémolyses.

Ainsi qu'on le voit, les circonstances etiologiques sont telles que le diagnostic différentiel est généralement facile, et chez l'adulte, il faut en premier lieu envisager l'etiologie cancéreuse, devant une anémie hémolytique avec déformations globulaires et thrombopénie ; d'autant que dans les autres affections l'hémolyse est le plus souvent infraclinique, ne se traduit que par les déformations globulaires et ne peut être mise en évidence que sur des critères indirects tels que la durée de vie des hématies. A l'inverse dans les observations que nous avons analysées, l'hémolyse est importante et sigüé. Elle peut s'accompagner d'une hémoglobinurie et donc évoquer la maladie de MARCHIAFAVA MICHELI. Celle-ci est facile à éliminer puisqu'elle ne s'accompagne pas de déformations globulaires. Le test de HAM et DAGIE dans une de nos observations était négatif.

L'anémie hémolytique au cours d'un cancer ne s'accompagne pas toujours de déformations globulaires ou de thrombopénie et on peut à juste titre opposer 2 tableaux hématologiques différents (9). Cependant, ainsi que nous le verrons, la pathogenie de ces hémolyses

reste douteuse et les tableaux réalisés peuvent être très proches l'un de l'autre.

Un point à souligner : il s'agit souvent de cancers généralisés comportant notamment des métastases osseuses. L'existence d'une érythromyélocytose et d'une splénomégalie, celle aussi, dans certains cas, d'une fibrose médullaire pourrait évoquer une splénomégalie myéloïde secondaire comme on peut en voir dans certains cancers digestifs (3). En fait, dans un de nos cas avec fibrose médullaire et splénomégalie, l'histologie splénique ne montrait pas de foyer érythromyéloïde.

- Si la physiopathologie purement mécanique des hémolyses avec déformations globulaires est logique et paraît prouvée dans les anémies des valves de STARR, elle est plus difficile à comprendre dans les autres étiologies et notamment dans les cancers. BLAIN et Collac. (4) ont émis l'hypothèse du rôle des lésions vasculaires dans la pathogenie de ces altérations globulaires : les traumatismes subis, par les hématies au contact des micro-vaisseaux malades entraînent leur fragilisation et le raccourcissement de leur durée de vie, l'exemple typique en est pour ces auteurs le purpura thrombotique thrombopénique de MOSCHOWITZ. BRAIN et collab. retrouvent dans leurs observations, une micro-angiopathie constante. Il s'agit d'une nécrose fibrinoïde atteignant les artérioles et les capillaires avec présence de thrombi hyalins obstruant en partie la lumière des vaisseaux, ces thrombi étant responsables alors de la thrombopénie. De telles lésions sont ubiquitaires quoique prédominant fréquemment au niveau des reins. Ceci explique que les maladies responsables de ces fragilisations glo-

tulaires comportent des lésions vasculaires :

- affections rénales
- hypertension artérielle maligne
- MOSCHOWITZ

Dans les cancers, de telles lésions vasculaires au niveau de la tumeur rendraient compte du mécanisme : il s'agirait alors d'une véritable hémolyse intra-tumorale prouvée par l'existence de dépôts d'hémosidérine, ainsi que nous l'avons observé dans 2 de nos cas. Cependant si certains auteurs (9 et 18) retrouvent au niveau de la tumeur les lésions vasculaires décrites par BRAIN, dans 2 de nos observations où de telles altérations ont été recherchées avec soin, nous n'avons pu mettre en évidence de nécrose fibrinoïde ni de thrombi-hyalins dans les micro-vasseaux.

Par ailleurs BRAIN et HOURIHANE (5) ont récemment montré que la réaction de SANARELLI-SCHWARZMAN obtenue expérimentalement chez le lapin par injection de polysaccharides d'*Escherichia Coli* s'accompagnait non seulement de phénomènes de coagulation intra-vasculaires avec consommation des facteurs de coagulation (et notamment fibrinogène et thrombopénie) mais encore, qu'il existait des altérations morphologiques des globules rouges et une hémoglobininémie quelques heures après la 2^e injection d'endotoxine. L'injection d'héparine inhibe ces différentes composantes de la réaction de Schwarzman, aussi bien la coagulation intra-vasculaire que les altérations des hématies, preuve qu'il existe bien un lien entre les 2 phénomènes.

A la lumière de ces expériences, on peut avancer l'hypothèse d'un conflit immunitaire survenant dans des conditions étiologiques variées, et notamment au cours de cancers. Ce con-

flit rendrait compte d'une hémolyse avec thrombopénie analogue à celle de Schwarzman.

- Les travaux de HYMAN semblent prouver que le mécanisme de l'hémolyse des cancers est intravasculaire et extra-globulaire. HYMAN et collab. (16) ont en effet étudié la durée de vie des hématies au cours de cancers avancés, par la méthode d'Ashby et le marquage au radio-chrome, avec transfusions croisées avec des volontaires sains. Ces auteurs ont démontré l'absence d'un défaut intrinsèque des G.R. dans les cancers et en ont déduit la présence d'un facteur extra-globulaire.

- L'existence d'une hémolysine d'origine tumorale a été démontrée chez l'animal par Ponder (26).

De même certains enzymes libérés par les tumeurs telle la β glycuronidase paraissent avoir une action hémolytique (20). Cette action hémolytique des cancers pourrait n'être que l'exagération d'un phénomène naturel : le pouvoir hémolytique de tout tissu même normal (6).

- Le fait que la plupart des cancers responsables d'hémolyse clinique soient des adéno-carcinomes muco-sécrétants n'est pas sans intérêt pathogénique. La mucine ou une substance analogue peut se comporter comme un antigène et sa structure clinique la rapproche des antigènes de groupe, A, B, H et Le (a).

Cette substance mucopolysaccharidique pourrait induire l'apparition d'anticorps capables de s'attaquer aux structures antigéniques des hématies qui lui sont très proches. Il est intéressant de noter dans une de nos observations la mise en évidence d'une iso-agglutinine anti-Lewis.

La physiopathologie de l'hémolyse chez les cancéreux est au total encore bien mystérieuse, mais les faits fragmentaires que nous possédons plaident en faveur de phénomènes immunologiques à type de conflit antigène-anticorps, aboutissant à une altération de la membrane de l'hématie et à une diminution de sa durée de vie. Dans la majorite des cas, l'hémolyse reste infra-clinique, dans quelques cas, tels ceux que nous avons rapportés, elle est au 1er plan et domine l'évolution de la maladie.

CONCLUSIONS

Habituellement le syndrome hémolytique est intense et au premier plan, caractérisé par une anémie d'évolution parfois aiguë avec hémoglobinurie. Cette anémie s'accompagne souvent de déformations globulaires avec schizocytose.

Il s'y associe fréquemment une thrombopénie (5 cas sur 6). Il peut y avoir une érythromyélimie (4 fois sur 6) très évocatrice chez l'adulte de métastases osseuses. Dans la moitié des cas, la moelle est riche, et le siège d'une intense réaction érythroblastique. L'histologie dans 2 cas montre une fibrose.

Dans la plupart des observations, le cancer primitif est ignoré au moment de l'apparition de l'hémolyse (5 fois sur 6) ; la recherche étiologique devant le Syndrome hémolytique fait découvrir les métastases osseuses ou ganglionnaires mais non le cancer primitif qui reste hypothétique dans 4 cas sur 6 et ce même à l'autopsie. Les caractères histologiques des métastases évoquent un carcinome.

EN CONCLUSION :

L'étiologie cancéreuse d'un syndrome hémolytique doit être discutée devant une hémolyse d'évolution aiguë avec déformations globulaires et généralement sans auto-anticorps.

- Un tel tableau doit faire éliminer les autres causes d'hémolyse avec fragmentation globulaire dont le diagnostic différentiel est habituellement facile.

- L'âge du sujet n'est pas un argument formel puisqu'il s'agit volontiers d'une manifestation d'un cancer du sujet jeune.

- On retrouve le plus souvent des signes cliniques, radiologiques et hématologiques de métastases osseuses mais le cancer primitif est difficile à retrouver.

L'apparition d'une hémolyse au cours d'un cancer metastatique est évidemment grave et l'évolution n'excède pas quelques mois après le début de l'hémolyse.

L'étiologie de ce syndrome hémolytique reste mystérieuse, et l'on a pu discuter une origine mécanique par microthromboses, notamment au niveau de la masse tumorale, une fragilité globulaire particulière due à un trouble de l'érythropoïèse dans une moelle metastatique, et surtout une origine extra-corpusculaire par d'hypothétiques hémolysines secrétées par la tumeur et ses métastases.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : G. BILSKI-PASQUIER

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADELSON E. HEITZMAN E.J. and PENNESSEY J.P.
Thrombohemolytic thrombocytopenic purpura
Arch. Int. Med. 94 1954 p. 42.
- 2 - BILSKI-PASQUIER G., FIGUET H., CHARON P.
DUBOST C. et BOUSSER J.
Les anémies hémolytiques après pose de val-
ve de Starr.
Proc. Xth Congr. Europ. Soc-Haemat.
Strasbourg 1965 (11) pp. 364-72
(Edit. Karger Basel/New York 1967).
- 3 - BOUSSER J., FIGUET H., et BRYLL A.,
Les splénomégalias myéloïdes métastati-
ques (à propos d'un cas secondaire à un
cancer de l'estomac).
Sem. Hop. Paris 40/50. 1964 pp. 2711.
- 4 - BRAIN MC., DACIE J.V., et HOURIHANE D.O.B.
Microangiopathie haemolytic Ancamia : the
possible role of vascular lesions in pa-
thogenesis.
Brit. J. Haemat., 8, 1962 pp. 358.
- 5 - BRAIN M.C., et HOURIHANE D.O.B.
Microangiopathic haemolytic anaemia : the
occurrence of haemolysis in experimentally
produced vascular disease.
Brit. J. of Haematol. 13, 1967 pp. 135-42
- 6 - BRUCKMAN G. et WESTHEIMER E.
Lysis of red blood cells by tissues alices.
Brit. J. Exp. Path. 26, 1945 pp. 217.

- 7 - CHARON P., BILSKI-PASQUIER G. et DUBOST CH.
Anémie hémolytique après remplacement de
l'appareil valvulaire aortique par prothèse à bille type Starr-Edwards.
Ann. de Chir. Thor. et Card-Vascul. 5,
1966. pp. 7-25.
- 8 - DREYFUS B.
Anémies hémolytiques avec fragmentation
cellulaire (revue générale et relation
d'un cas observé au cours d'une cirrhose
de Laennec).
La Presse Méd. 73, 1965 pp. 2301-2306.
- 9 - DUMONT J. BOIRON M., LEDUC C., FRESSINAUD
L., et BERNARD J.
Association d'une anémie hémolytique et
d'un purpura thrombopénique à un cancer
de l'estomac.
Presse Méd. 73, 1965, pp. 877.
- 10 - FORSHAW J., HARWOOD L.
Poikilocytosis associated with carcinoma.
Arch. Int. Med. 117, 1966, pp. 203-205.
- 11 - GIRAUD G., LATOUR H., LEVY A., et PUECH P.
Expression hémolytique d'un cancer gastrique
Société Sc. Méd. Biol. Montpellier et du
Languedoc Médit. 4 Avril 1952.
- 12 - HABIB R., MATHIEU M., ROYER P.
Maladie thrombotique artériolo-capillaire
du rein chez l'enfant.
Rev. Pr. Clin. et Biol. 3, 1958 p. 891.
- 13 - HOMBERG J.C.
Une classification nouvelle des anémies

hemolytiques avec auto-anticorps basée
sur l'analyse de 233 observations.

Thèse Médecine - Paris 1967, dactyl. 102p.

- 14 - HYMAN G.A. et HARVEY J.E. .
Pathogenesis of anemia in patients with
carcinoma.
Am. J. Med. 19, 1955 pp. 950.
- 15 - HYMAN G.A.
Studies on anemia of disseminated mali-
gnant neoplastic disease. I. The homoly-
tic factor.
Blood, 9, 1954, pp. 911.
- 16 - HYMAN G.A., GELLHORN A., et HARVEY J.L.
Studies on anemia of disseminated mali-
gnant neoplastic; disease. II. Study of
life-span of erythrocytes.
Blood, 11, 1956, pp. 618.
- 17 - KOBAYASHI S. et SHIMODA J.
A case of hemolytic anemia associated
with stomach cancer.
Kitakanto Med. J. 12, 1962, pp. 56.
- 18 - LANDOW S.A.
Hemolytic anemia as a complication of car-
cinoma : case report and review of the li-
terature.
J. Mount Sinai Hosp. N.Y. 31, 1964, pp.167
- 19 - LEDUC C.
Anémie hémolytique et purpura thrombopé-
nique symptomatiques d'un cancer de l'es-
tomac.
Thèse médecine, Paris 1964.

- 20 - LEROY E.P. et SPURRIER W.
Hemolytic property of some carbohydrases,
their possible role in red cell destruc-
tion.
Blood, 10, 1955. pp. 912.
- 21 - MAC DONALD J., HOLMES et MAC CALL A.J.
Jaundice in leuco-erythroblastic anaemia.
Brit. Med. J. 2, 1940, pp. 698.
- 22 - MOORHEAD J.P., EDWARDS E.C., GOLDSMITH HJ.
Haemodialysis of three children and one
infant with a haemolytic uraemic syndrome
Lancet 1965 (1) p. 570.
- 23 - NAJMAN A.
Les anémies hémolytiques à auto-anticorps
Thèse médecine - Paris 1967 - dactyl. 68p.
- 24 - NORCROSS J.W.
Hematologic manifestations of malignant
diseases.
Med. Clin. N. Amer. 47, 1963, pp. 345.
- 25 - PARAF A. et DAUSSET Y.
Les ictères hémolytiques au cours des af-
fections malignes.
Sem. Hop. Paris, 28, 1952, pp. 290.
- 26 - PONDER E. et PONDER R.V.
A study of the anemia occurring in the tu-
morbearing mice of the (C3H) strain.
Rev. Hématol., 9, 1954, pp. 562.
- 27 - SAYED H.N., DACIE J.V., LEWIS S.M., et
CLELAND W.P.
Hemolytic anaemia of mechanical origin

Thorax, 16, 1961, pp. 356.

- 28 - SINGER K., et DAMESHEK W.
Symptomatic hemolytic anemia.
Ann. Int. Med., 15, 1941, pp. 544.
- 29 - STEVENSON T.D. et BAKER H.J.
Haemolytic aneamia following insertion of
Starr-Edwards valve prothesis.
Lancet 1964 (2) p. 982-85.
- 30 - WASSERMAN L.R., STATS D., SCHWARTZ L. et
FUDENBERG H.
Symptomatic and hémopathic hemolytic ane-
mia.
Am. J. Med., 18, 1955. pp. 961.
- 31 - WAUGH T.R.
Hemolytic anemia in carcinomatosis of bone
marrow.
Am. J. Med. Sc. 191, 1936, pp. 160.
- 32 - ZITTOUN R., BOUSSER J., VACHON F., BERTIN
F. et SULTAN C.
A propos de deux cas d'anémie hémolytique
rapidement mortelle d'origine cancéreuse.
Nouv. Revue Franç. Hematol., 5, 1965, pp.
857-62.

